

HUS, HYKS/Lasten ja nuorten sairauksien toimiala /Finpedmed

Helsinki 22.8.2018

Sosiaali- ja terveysministeriö
kirjaamo@stm.fi
merituuli.mahka@stm.fi

STM075:00/2018; STM/3132/2018

LAUSUNTO LUONNOKSESTA VALTIONEUVOSTON ASETUKSEKSI VALTAKUNNALLISESTA LÄÄKETIETEELLISESTÄ TUTKIMUSEETTISESTÄ TOIMIKUNNASTA ANNETUN ASETUKSEN MUUTTAMISESTA

Lasten (0-18v.) kliinisten lääketutkimusten arvioinnin erityispiirteet

Suomessa tehdään vuosittain keskimäärin 22 ilmoitusta (vaihteluvälillä 13-36; 2006-2017) lääkeviranomaisille uudesta alkavasta lääketutkimuksesta (akateemiset ja sponsoroidut yhteensä), joissa on suunniteltu rekrytoitavaksi alle 18-vuotaita osallistujia – joko yksinomaan tai aikuispopulaation lisäksi. Näille luonnollisesti haetaan myös eettisen toimikunnan lausunto.

Lapsilla tehtävät lääketutkimukset poikkeavat monin tavoin aikuisten vastaavista tutkimuksista, kun katsotaan niiden eettistä ja tieteellistä arviointia. Näissä korostuvat erityisesti pediatriinen erikoisalaosaaminen, farmakologinen tietämys sekä fysiologisen (ikäryhmittäin muuttuva) kehityksen ymmärtäminen. Nämä vaatimukset sisältyvät myös tutkimusten eettiseen arviointiin.

Lasten tutkimuksissa tulee huomioida seuraavat erityispiirteet;

- kokemus ja vaatimukset lasten (kaikki ikäryhmät) ja perheiden / laillisten edustajien kanssa toimiminen
- ymmärrys kaikilta pediatrian suppeilta erikoisaloilta sekä lasten- ja nuorten psykiatriasta, lastenkirurgiasta, harvinaissairauksista sekä kliinisestä farmakologiasta.
- vaativan erityisryhmän muodostavat vastasyntyneet ja ennen aikaisesti syntyneet lapset
- lasten / huoltajien suostumusmenettelyt; visuaalisen tukimateriaalin käyttö ja ohjeistus
- tutkimusten toteutuspaikkojen erityisvaatimukset ja henkilöstön tietotaito
- tutkimusvalmisteiden pitkäaikaisvaikutukset kasvun ja kehityksen aikana
- tutkimusvalmisteiden lääkekehitys- ja tutkimusmenetelmät lapsipopulaatiolle (extrapolointi, mallintaminen, simulointi)
- lääkeformulaatiot (eri ikäryhmille soveltuvat erilaiset lääke muodot)
- lakien velvoittavuus, jolloin ne täytyy myös voida toteuttaa (EU Lastenlääkeasetus) – muilla ikäryhmillä ei vastaavaa velvoitetta ole tutkia lääkevalmisteita tietyssä populaatiossa
- erilliset EU-tason ja kansainvälisen tason ohjeistot ja suositukset lasten tutkimuksiin (sekä eettiset että tieteelliset)¹

1

ICH E11 E1 Addendum: Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population (2018)

ICH GCP E6 R2 Integrated Addendum to ICH E6 (R1) –(2018)

EU Lastenlääkeasetus (EY) 1901/2006 sekä sen muutos 1902/2006

EU Komission asiantuntijatyöryhmän suositus: Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with minors, Revision 1 (2018)

Kansallisen eettisen toimikunnan tulee voida vastata näihin erityisvaatimuksiin siten, että tulevassa valtakunnallisessa eettisessä toimikunnassa on näiden tutkimusten arviointiin määritelty vakioidut asiantuntijajäsenet, ja joilla olisi minimoitu vaihtuvuus. Pysyvillä asiantuntijoilla on mahdollisuus muodostaa vakioituja käsittelytapoja ja toimintamalleja, sekä kouluttautua EU-tason harmonisointivaatimuksiin. Toivottavaa olisi, että jäsenistössä olisi 1+2 samalla tavoin perehdytettyä asiantuntijaa lasten lääketutkimuksia varten. Tällaisen pediatrian edustajan tulee osallistua arviointiin aina, kun tutkimukseen on suunniteltu rekrytoitavaksi alle 18-vuotaita osallistujia.

Lastenlääketutkimusten eurooppalainen harmonisointi ja muuttuvat tarpeet arvioinnille

EU:n Lastenlääkeasetuksesta velvoittavuudesta johtuen on odotettavissa, että myös Suomessa uusien tutkimusten määrät voivat nousta lähivuosina. Koska lapsipopulaation koko on rajallinen (n. 20% koko EU:n väestöstä), joudutaan lasten tutkimukset tekemään lähes poikkeuksetta monikeskustutkimuksina, joissa Suomikin voi olla yhtenä maana mukana. Tällä hetkellä Euroopan lääkeviraston (EMA) Lastenlääkekomitea (PDCO) on arvioinut ja hyväksynyt lähes 2000 Lastenlääkkeen kehityssuunnitelmaa (PIP) sekä vielä suuremman määrän PIP muutoksia (jo aiemmin arvioitavaksi lähetettyihin suunnitelmiin). PDCO saa arvioitavaksi noin 20 uutta PIP:tä joka kuukausi. Tämä tarkoittaa käytännössä useiden tuhansien uusien tutkimusten aloittamista lähivuosina Euroopassa, vaikka valtaosalle on myönnetty ns. lykkäysaikoja, jolloin tutkimuksen aloitusta on myöhennetty. Kuitenkin, tällä hetkellä Finpedmed –verkostolle sekä yksittäisille tutkijoille ja sairaaloille tarjotaan noin 1-3 uutta tutkimusta joka kuukausi. Jos lukumäärät nousevat, se voi tarkoittaa vuosittaisen keskimääräisen tutkimuslukumäärän arvioinnin kasvua myös Suomessa. Tähän tulisi myös kansallisen eettisen toimikunnan varautua.

Toinen vaikutus tulee olemaan Euroopan tasoinen pyrkimys tutkimusten harmonisointiin myös käytännön tutkimustoiminnan tasolla (EU portaalin ja EU tutkimusasetuksen / kansallisen lainsäädännön muutosten lisäksi). Finpedmed kansallisena verkostona on osallistunut EMA:n koordinoiman eurooppalaisen lastenlääketutkimusverkostojen yhteisverkoston (Enpr-EMA) toimintaan sen perustamisesta alkaen (2010). Tämän yhteistyön kautta on havaittu nimenomaan lasten lääketutkimuksissa niin suuria eroja EU-maiden välillä, että niitä on systemaattisesti aloitettu tutkimaan ja etsimään keinoja niiden harmonisoimiseksi. Merkittävin ero on erityisesti eettisissä vaatimuksissa; valtava variaatio suostumuskäytännöissä, johtuen kansallisista ikäryhmävaatimuksista (eri ikärajoja) ja huoltajien / laillisten edustajien allekirjoitusvaatimuksissa (eri määrä allekirjoituksia).

Kolmas muutos tulee koskemaan tulevaa digitaalista kehitystä, jonka myötä myös sähköinen suostumus voisi olla mahdollinen lasten tutkimuksissa.²

Lasten lääketutkimuksissa onkin aloitettu laaja EU-tason infrastruktuuri-hanke lasten lääketutkimuksia varten (c4c)³, jonka avulla tutkimukset pyritään yhdenmukaistamaan ja käytännöt harmonisomaan mahdollisimman laajalti, jotta niiden toteutuksen esteenä eivät olisi poikkeavat käytännöt eri maiden välillä. HYKS,LaNu / Finpedmed on c4c-hankkeessa mukana, ja suosittelee, että kansallinen tutkimuseettinen toimikunta ylläpitää kaikkien pediatrian asiantuntijajäsenten yhdenmukaista ja ajantasaista koulutusta sekä ohjausta kokoontumalla tiiviisti.

² Halkoaho, Keränen, Lahdenne ja Lepola. Kliinisen tutkimuksen tietoon perustuva suostumusprosessi – onko jo aika siirtyä sähköiseen suostumukseen? Duodecim, Tutkimus ja opetus, 2018;134:23.

³ c4c –connect4children: <https://connect4children.org/>

Eettisen toimikunnan kokoonpano, toiminta ja resursointi

Tiedon ja käytäntöjen harmonisoinnista näkökulmasta, liian suuri eettinen toimikunta (ehdotettu max. 14 hlöä + varajäsenet sekä puheenjohtajisto) varajäsenineen voi olla epäedullinen – erityisesti aloitusvaiheessa. Toimikunnan tulisi voida omaksua nopeasti vakioitu toimintamalli ja saada kaikki asiantuntijat toimimaan yhdenmukaisesti. Lisäksi kokouksia tulisi olla säännönmukaisesti ja riittävän usein. HYKS/LaNu/Finpedmed suosittelee, että toimikunnan kokoa rajattaisiin aluksi suunniteltua pienemmäksi (max. 10 hlöä + varajäsenet), ja että varsinaiselle nimetyille lasten tutkimusten asiantuntijalle olisi kaksi varajäsentä. Näiden kaikkien kolmen tulisi olla mahdollisimman pysyviä (koko toimikauden ajan), jotta yhdenmukaisuus ja samat käytänteet säilyisivät. Tämä mahdollistaisi sujuvamman arvioinnin lasten tutkimusten toteutumiseksi Suomessa. Lasten tutkimusten asiantuntijan lisäksi tulisi voida tilanteen / tutkimuksen erityislaadun mukaan pyytää muita asiantuntijoita tarvittaessa. Näistä henkilöistä voitaisiin muodostaa erillinen varapooli.

Maallikkojäseniksi lasten tutkimuksiin soveltuisivat parhaiten esim. 18-vuotta täyttäneet nuoret, jotka voisivat edustaa eri potilasryhmiä, tai alle 18-vuotiaiden potilaiden vanhempia / laillisia edustajia, joilla olisi käytännön näkemystä lapsipotilaan edustajana. Myös alaikäisten lasten mielipiteiden kuuleminen tulisi voida mahdollistaa. Eettiselle toimitetuista suostumusasiakirjoista voitaisiin pyytää lausunto erilliseltä nuorisopaneelilta. Myös lääketeollisuusyritykset voisivat pyytää tällaisen ennako-arvioinnin ymmärrettävyydestä. HYKS/LaNu/Finpedmed aikoo perustaa tällaisen erillisen tutkimustoimintaan perehtyneen nuorisopaneelin (koostuen sekä potilaista että terveistä lapsista) Uuden lastensairaalan yhteyteen eurooppalaisten vastaavien YPAG-ryhmien mukaisesti⁴. Nämä YPAG ryhmät arvioivat erityisesti suostumusasiakirjoja ja –materiaaleja; niiden ymmärrettävyyttä ja soveltuvuutta eri ikäryhmille ja potilasryhmille. Euroopassa näiden ryhmien käyttö on lisääntynyt eettisessä ennakoarvioinnissa sekä lääkekehitysprosessin eri vaiheissa (käytössä jo mm. EMAn arviointiprosesseissa ja lääkeyhtiöiden tutkimusten suunnittelussa).

Jotta kansallinen eettinen toimikunta voisi toimia asianmukaisesti, tulisi toimikunnan sihteeristö resursoida jo heti alkuun riittävällä määrällä henkilöstöä.

Yhteenveto

HYKS, LaNu / Finpedmed suosittelee, että: Uusi valtakunnallinen eettinen toimikunta saa riittävät resurssit koordinointiin ja käytännön järjestelyihin, 1+2 nimettyä vakituista asiantuntijaa arvioimaan lasten lääketutkimuksia, yhdenmukaiset toimintamallit, riittävän tiheästi järjestetyt kokoukset, kohtuullinen määrä (max. noin 10 hlöä) jäsenistöä ja varajäseniä (pooli), säännönmukaiset ja dokumentoidut koulutukset lasten tutkimusten edustajille (EU tason harmonisointi), sekä valmistautumista lasten mielipiteiden kuulemiseen suostumuskäytänteissä (esim. kutsuperiaatteella) ja digitaaliseen suostumukseen.

Kunnioitavasti

Jaana Kallio, HYKS, LaNu, Lasten lääketutkimuksista vastaava lääkäri

Pirkko Lepola, HYKS, LaNu, Kansallinen Lastenlääkkeiden tutkimusverkosto (Finpedmed) toiminnanjohtaja

⁴ eYPAGnet – European Young Person’s Advisory Groups network: <https://icanresearch.org/chapters/evpagnet/>